

- 1 -

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON BRAUSEGRANULATEN IM VAKUUM

Technisches Gebiet

- 5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Brausegranulaten, bei dem die Reaktionspartner in einem evakuierbaren Behälter unter Gasentwicklung im Vakuum zur Reaktion gebracht werden.

Hintergrund der Erfindung

10

Brausegranulate und -tabletten können durch Mischen von alkalischen, Kohlendi-
oxid abspaltenden Bestandteilen, insbesondere Hydrogencarbonaten oder Carbo-
naten, mit vorzugsweise essbaren, organischen Säuren und anschließender Di-
rekttablettierung, durch Granulierung der Brausekomponenten in einem Wirbel-
15 schichttrockner oder Granulierung und anschließender Trocknung auf Horden her-
gestellt werden. Bei der Herstellung von Brausegranulaten gewinnt jedoch die
Granulierung im Vakuum immer mehr an Bedeutung.

Die Vakuumgranulation ist bei der so genannten „reaktiven“ Granulation für Brau-
20 segranulate von Vorteil, bei der die Säuren und/oder deren saure Salze mit den
alkalischen Bestandteilen zur Reaktion gebracht und granuliert werden. Die reak-
tiven Bestandteile reagieren miteinander nach Zugabe von polaren Lösungsmitteln
wie Wasser oder Mischungen von Wasser mit Alkoholen bzw. Bindemittellösun-
gen oder aufgrund des Hydratwassers zumindest eines reaktiven Bestandteils. Die
25 Kontrolle dieser Reaktion erfordert allerdings besondere Maßnahmen zur Prozess-
steuerung.

In der PCT/US94/02870 wird ein Verfahren zur Granulation von Brausekompo-
nenten beschrieben, wobei das Granulat nach der Reaktion unter Vakuum ge-
30 trocknet wird. Die Granulation erfolgt bei atmosphärischem Druck und schrittwei-
ser Zugabe der Flüssigkeit, wodurch die Reaktion besser kontrolliert werden kann.
Durch Anlegen eines Vakuums und Temperaturerhöhung wird die Reaktion - vor

- 2 -

der vollständigen Umsetzung der Säure - zwischen den Brausekomponenten gestoppt und die überschüssige Flüssigkeit entfernt. Die Angaben sind allerdings unspezifisch und geben keinen Hinweis auf die Bestimmung des Endpunktes der Reaktion durch Messen der Kohlendioxid-Entwicklung.

5

Die US-A-4,824,664 beschreibt ein Verfahren, bei dem die zur Reaktion benötigte Flüssigkeit bei einem Vakuum von 600 mbar eingesaugt wird. Die Reaktion findet dann unter Atmosphärendruck über einen Zeitraum von 25 bis 40 Minuten statt, worauf die Reaktion durch Trocknen im Vakuum gestoppt wird. Dies ist für
10 ein rationelles Herstellungsverfahren einerseits viel zu langsam und andererseits läuft in dieser Zeitspanne die Reaktion unkontrollierbar ab.

Die US-A-4,678,661 beschreibt ein Verfahren, bei dem die Reaktion vermeintlich durch Druckdifferenzmessung kontrolliert wird, was jedoch ohne Kontrolle des
15 Zeitfaktors unzureichend ist. Nach jeweiliger Zwischentrocknung werden Rohstoffe zugegeben, und die Reaktion wird durch Zugabe von Flüssigkeit neuerlich gestartet, was die Produktionszeit in unerwünschter Weise verlängert.

Die EP-B1-76 340 beschreibt ein Granulationsverfahren eines pulverförmigen oder
20 körnigen Gemisches in einem geschlossenen System unter Vakuum, wobei ein Druck über dem resultierenden Partialdruck des Lösungsmittels und unterhalb des Normaldrucks eingehalten wird. Das Vakuum bei Reaktionsstart muss möglichst niedrig sein (ca. 10 bis 20 mbar). Während der Vakuumbehandlung wird zur Passivierung der Oberfläche von zumindest einer der Reaktionskomponenten eine
25 dosierte Menge des Lösungsmittels dem Gemisch hinzugefügt. Nach Erreichen von 1000 mbar durch die Kohlendioxid-Entwicklung ab dem Lösungsmittelzusatz, wird das Gemisch getrocknet. Diese Behandlung – Lösungsmittelzusatz und Trocknen - wird wiederholt bis die durch deutliche Verlangsamung der Reaktion bzw. verminderte Gasentwicklung angezeigte Oberflächenpassivierung erreicht
30 ist. Die entwickelte Kohlendioxid-Menge bei 1000 mbar dient als Parameter für den Grad der Passivierung der Oberfläche. Der Verlauf der Reaktion zwischen 10 und 1000 mbar kann durch das bei der Reaktion entstehende und nicht abge-

- 3 -

saugte Wasser bereits leicht zu einer Überreaktion und unerwünscht starker Granulierung führen.

In der US-A-4,911,930 wird ein Heißluft- bzw. Dampfstrom mittels Unterdruck in
5 das Granulat eingesaugt und kann nicht zur Kontrolle der Reaktion dienen.

Nachteile der angeführten Verfahren sind, daß dass die für die Durchführung einer optimalen Reaktion notwendigen Parameter weder eindeutig von Charge zu Charge reproduzierbar, noch unabhängig vom Einfluss der chargenbedingten Rohstoff-
10 unterschiede definierbar sind. Die Reaktion der Brausekomponenten wird auch durch das während der Reaktion gebildete Wasser beeinflusst. Abhängig von der Rohstoffqualität kann die Reaktion schwächer oder stärker verlaufen, wodurch unterschiedliche Mengen Wasser pro Zeiteinheit entstehen. Aufgrund dieser variierenden Reaktionsgegebenheiten wird die Steuerung des Verfahrens alleine über
15 die Zeit oder alleine über die Kohlendioxid-Messung maßgeblich erschwert bzw. die hoch erwünschte Möglichkeit der Automatisierung praktisch ausgeschlossen.

Wird als wesentlicher Parameter nur die Zeitspanne (wie z.B. gemäß der US-A-5,312,626 bzw. der EP-A1-525,388), in der die Reaktion abläuft, angesehen,
20 kann diese bei unterschiedlichen Rohstoffqualitäten, z.B. bei unterschiedlicher Restfeuchte, Korngröße etc. der Säuren und/oder deren sauren Salzen oder der Kohlendioxid abspaltenden Alkalibestandteile variieren und zu unterschiedlichen Ergebnissen wie zu einer Übergranulation mit Agglomeratbildung oder zu einer nicht ausreichenden Granulation führen.

25

Es hat sich daher gezeigt, dass die Verfahren entsprechend dem Stand der Technik nicht geeignet waren, um standardisierte Verfahren für die vollautomatische Herstellung zu erreichen. Außerdem verlängert - wie bereits erwähnt - die Zwischentrocknung und die Wiederholung des Granulierschrittes die Produktionszeit
30 ten in unerwünschtem Maße.

Beschreibung der Erfindung

Aufgabe der Erfindung war es, ein Verfahren zur Herstellung von Brausegranulaten zu entwickeln, das einen kontrollierten Ablauf der chemischen Reaktion und
5 eine standardisierte, reproduzierbare Prozesssteuerung ermöglicht sowie Abweichungen der Rohstoffqualitäten kompensieren kann, beispielsweise im Hinblick auf einen vollautomatisierten computergesteuerten Ablauf. Die Aufgabe wird durch die kennzeichnenden Merkmale des Patentanspruches 1, besonders vorteilhaft aber unter Einbezug der Merkmale eines oder mehrerer abhängiger Patentan-
10 sprüche gelöst, in denen zweckmäßige Aus- und Weiterbildungen der Erfindung beschrieben sind.

Erfindungsgemäß wird die gute Steuerbarkeit der Reaktion dadurch gegeben, dass die Reaktion in einem Vakuumbereich von 200 bis 900 mbar durchgeführt
15 und die Evakuierung des Behälters auf den ersten Vakuumwert nach erfolgter Gasentwicklung auf einen zweiten Vakuumwert wiederholt, gegebenenfalls mehrfach wiederholt, wird und die ohne Zwischentrocknung in Zyklen ablaufende Reaktion anschließend durch Trocknen des entstandenen Brausegranulats unter Vakuum gestoppt wird.

20 Weiters durch die Wahl des ersten und zweiten Vakuumwertes und damit der Druckdifferenz für die Gasentwicklung durch die Reaktion sowie durch die Wahl der maximalen Anzahl der Zyklen, der maximalen Reaktionsdauer und gegebenenfalls - als Sicherheitsmassnahme - einer Obergrenze von z.B. 160 Ampere für die Stromaufnahme des Rührwerkes (Rührerlast).

25

Damit können für unterschiedliche Brausegranulate je nach Inhaltsstoffen ganz spezifische Reaktionscharakteristika erstellt werden, nach deren Vorgabe die weiteren Produktionschargen automatisch ablaufen können.

30 Auch bei rohstoffbedingten Unterschieden und damit verbundener Abweichung des Reaktionsverhaltens kann ein optimaler Reaktionsverlauf dadurch erreicht werden, dass nach Erreichen eines der festgelegten Maxima, d.h. der maximalen

- 5 -

Zyklenanzahl oder der maximalen Reaktionsdauer, die Reaktion durch Vakuum-Trocknen abgebrochen wird.

Erfindungsgemäß werden die reaktiven Bestandteile in einem evakuierbaren Behälter miteinander unter Vakuum zur Reaktion gebracht, wobei der Behälter bis zu
5 einem ersten Vakuumwert evakuiert wird, und der erste Vakuumwert so gewählt wird, dass die Reaktion fortläuft und nicht abgebrochen wird und man dann den Druck im Behälter aufgrund der bei der Reaktion entstehenden Gase mit einer vorgegebenen Druckdifferenz bis zu einem zweiten Vakuumwert ansteigen lässt. Dieser Schritt wird zyklisch durch wiederholtes, gesteuertes Öffnen und Schließen des Ventils zur Vakuumpumpe, mit einer festgelegten Anzahl von Zyklen in
10 einer vorgegebenen Zeit wiederholt, wonach durch Vakuumtrocknen die Reaktion gestoppt wird. Dadurch kann die Kohlendioxid- und Wasserdampfentwicklung verlangsamt und kontrolliert gesteuert werden. Für diesen Vorgang wurde der Begriff „Pendelvakuum“ geprägt.

15

Die Kenndaten und Parameter des Pendelvakuums, wie die Druckdifferenz, der erste und zweite Vakuumwert, sowie die Anzahl der Zyklen und die Zeitspanne, in der die Zyklen ablaufen, gegebenenfalls auch das Maximum der Rührerlast, können festgelegt werden. Mit der Vorgabe dieser für den Reaktionsablauf wesentlichen Parameter, unabhängig von unterschiedlichen Rohstoffqualitäten, können
20 alle weiteren Produktionschargen eines Produktes voll automatisch ablaufen und für jedes Produkt können diese Daten produktspezifisch festgelegt und für die weitere Produktion vorgegeben werden. Dies ist besonders wichtig für einen automatisierten, computergesteuerten Betrieb.

25

Ein Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist, dass im Zuge der reaktiven Granulierung durch die Wahl des Vakuumbereiches und der gewählten Druckdifferenz sowie durch die Anzahl der Zyklen in einer im Voraus festgelegten Zeit im reduzierten Vakuum das bei der Reaktion - abhängig vom Dampfdruck bei den
30 gewählten Vakuumwerten - entstehende Wasser oder das eingebrachte Lösungsmittel verdampft und so nicht sekundär die Reaktion beeinflusst. Dadurch

- 6 -

werden gezielte und gut steuerbare Reaktionen ermöglicht und eine unkontrollierbare Kettenreaktion vermieden.

Durch die verlangsamte und kontrollierte Reaktion mit Pendelvakuum kann ohne
5 Zwischentrocknung eine unmittelbare Abfolge der Reaktionszyklen stattfinden, worauf nach Abschluss der festgelegten Anzahl der Zyklen, innerhalb einer vorgegebenen Zeitspanne, das Granulat getrocknet und auf die gewünschte Korngröße zerkleinert werden kann.

10 Unter "Vakuum" wird in der vorliegenden Anmeldung ein Raumzustand mit einem gegenüber der umgebenden Luft verringerten Druck verstanden. Es ist wichtig, dass der Druckanstieg auf den zweiten Vakuumwert nicht bis zu dem Atmosphärendruck erfolgt, der am Standort vorherrscht. Der zweite Vakuumwert soll mindestens 10 % unter dem jeweils - am Standort - herrschenden Umgebungsdruck
15 liegen. Die nachfolgenden Beispiele für Vakuumwerte beziehen sich auf einen Umgebungsdruck von 1 bar.

Die Druckdifferenz zwischen dem ersten und zweiten Vakuumwert soll 200 bis 700 mbar, bevorzugt 300 bis 500 mbar, betragen und die kontrollierte Reaktion
20 zyklisch in einem Vakuumbereich von 200 bis 900 mbar ablaufen.

Der erste Vakuumwert wird so gewählt, dass ein Teil der zum Starten der Reaktion erforderlichen Flüssigkeitsmenge nach dem erstmaligen Evakuieren auf den ersten Vakuumwert im Reaktionsbehälter zurückbleibt und so für das Fortlaufen
25 der Reaktion nach erneutem Evakuieren auf den ersten Vakuumwert ausreichend Feuchtigkeit vorhanden ist. Der Druckanstieg bis zum zweiten Vakuumwert wird in Abhängigkeit von der Reaktivität der reaktiven Bestandteile und der durch die Reaktion entstehenden Kohlendioxid- und Wasserdampfmenge festgelegt. Zur Feinsteuerung des Reaktionsverlaufes können die Verfahrensparameter, d.h. der
30 erste und der zweite Vakuumwert und auch die Druckdifferenz, von Zyklus zu Zyklus variiert werden.

- 7 -

Die in Zyklen ablaufende Reaktion kann auch nach dem zusätzlichen Einbringen von Feststoffen oder Flüssigkeiten ohne Zwischentrocknung wiederholt werden.

Zur Durchführung des automatisierten Verfahrens wird der evakuierbare Behälter, 5 beispielsweise eine Trommel oder ein Kessel, mit den die reaktiven Bestandteile enthaltenen Ausgangsstoffen beladen, die zum Reaktionsstart erforderliche Flüssigkeitsmenge zugefügt und das Programm gestartet, das beispielsweise nach den vorgegebenen Werten der Parameter: erster Vakuumwert von 500 mbar, zweiter Vakuumwert von 800 mbar, Druckdifferenz von 300 mbar, maximale 10 Zyklenanzahl von 4 in einer maximalen Reaktionsdauer von 5 min, automatisch gesteuert ablaufen kann. Die Reaktion wird nach dem Erreichen des ersten Maximums, d.h. entweder der Anzahl der Zyklen oder der Verfahrensdauer, abgebrochen. Der Abbruch der Reaktion kann durch Vakuumtrocknung erfolgen. Danach werden die weiteren Prozessschritte, z.B. Zumischung weiterer Inhalts- 15 stoffe, weitere Granulierung, Endtrocknung, Zerkleinerung, Sieben und Entleerung, angesteuert.

Es können verschiedene Arten von Vakuumpumpen eingesetzt werden, wie Drehschieber-, Flüssigkeitsring- oder Schraubenrotorpumpen, mit einem an die Behältergröße angepassten Nennsaugvermögen, die in der Lage sein sollen, einen End- 20 druck von 0,1 mbar zu erreichen und den leeren Behälter in 30 sec bis zwei min auf 10 mbar zu evakuieren.

Bei einer reaktiven Granulation kann das erfindungsgemäße Verfahren, unabhängig von der Temperatur und Art, wie die Reaktion gestartet wird, Anwendung 25 finden. Die Temperatur, bei der das erfindungsgemäße Verfahren durchgeführt wird, ist nicht kritisch. Es kann bei Raumtemperatur (20°C) oder bei einer erhöhten Produkttemperatur von z.B. 40 bis 80 °C gearbeitet werden. Die Flüssigkeit, die als Granulierflüssigkeit dient, kann entweder auf einen der Reaktionspartner, 30 wie die essbaren organischen Säuren oder die Kohlendioxid abspaltenden alkalischen Brausebestandteile, aufgebracht werden, bevor der zweite Reaktionspartner zugefügt wird, oder direkt zu einer Mischung der Brausekomponenten einge-

- 8 -

bracht werden. Das Einbringen der Flüssigkeit kann, wie in der US 4 824 664 beschrieben, durch Einsaugen unter Vakuum erfolgen. Hat der Rohstoff eines oder beider Reaktionspartner einen höheren Anteil an Restfeuchte, so laufen die Zyklen schneller ab, wobei entsprechend des erfindungsgemäßen Verfahrens, das
5 nicht nur zeitgesteuert ist, durch die vorgegebene Anzahl der Zyklen eine Überreaktion und Übergranulation verhindert wird. Bei geringerer Restfeuchte laufen die Zyklen verlangsamt ab, es wird aber in diesem Falle durch die maximal festgelegte Verfahrensdauer trotzdem die erforderliche Reaktion und Granulierung erzielt.

- 10 Als Flüssigkeiten können für Brausegranulate, abgesehen von polaren Lösungsmitteln, auch Bindemittellösungen in Wasser, Alkoholen oder Mischungen davon eingesetzt werden, wie z.B. Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenglycol bzw. Hydroxypropylmethylcellulose, Zuckerlösungen oder Lösungen von Zuckeralkoholen bzw. Kolloiden. Weiters können reaktive Lösungen eingesetzt werden, wie z.B.
15 Lösungen von organischen Säuren in Wasser oder Wasser/Ethanol, oder von sauren Salzen der essbaren organischen Säuren oder von deren alkalischen Salzen.

Zu den reaktiven Bestandteilen zählen bei Brausegranulaten zumindest eine saure Brausekomponente, d.h. eine feste, organische Säure und/oder deren Salze, und
20 zumindest eine Kohlendioxid - abspaltende, alkalische Brausekomponente. Die organische Säure ist bevorzugt essbar. Es können auch mehrere verschiedene organische Säuren und/oder deren Salze und/oder Kohlendioxid abspaltende Brausekomponenten miteinander zur Reaktion gebracht werden. Weiters können in bestimmten Ausführungsformen der Erfindung andere Komponenten, beispielsweise
25 Magnesiumoxyd, als reaktive Bestandteile enthalten sein.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist weiters geeignet für die Herstellung von Brausegranulaten, bei der die Freisetzung von Wasser aus Hydraten der reaktiven Bestandteile unter Temperatur zur Granulierung genützt wird. Als "Hydrat" werden
30 chemische Verbindungen von organischen oder anorganischen Substanzen mit H₂O verstanden, wobei das H₂O nicht Bestandteil von Komplexverbindungen

- 9 -

ist. Das gebundene H₂O wird auch als Kristallwasser oder Hydratwasser bezeichnet.

Hierfür können wasserhaltige organische Säuren wie z.B. Zitronensäure-Monohydrat oder wasserhaltiges Natriumcarbonat verwendet werden, die bei steigender Temperatur Wasser abgeben, das für die reaktive Granulierung erforderlich ist. Dieser Prozess ist bekannt als „schwer kontrollierbar, um reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen“ (Lachman & Lieberman: Pharmaceutical dosage forms, 1980; Seite 233). Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren kann hingegen ein gut kontrollierbarer und reproduzierbarer Prozess durchgeführt werden, bei dem eine Anzahl von bis zu 100 Zyklen, gegebenenfalls sogar mehr als 100 Zyklen, des Pendelvakuums zwischen zwei festgelegten Vakuumwerten in einer bestimmten Zeit oder bis zur Erwärmung der Masse auf eine Temperatur von 30 bis 80°C abläuft, wodurch ein Teil des Wassers (die Menge ist abhängig vom Dampfdruck des Wassers bei der gewählten Temperatur und dem gewählten Vakuumwert) sowie ein Teil des Kohlendioxids bei den sich wiederholenden Zyklen abgesaugt wird und den Prozess nicht mehr unkontrolliert beeinflussen kann.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann für die Herstellung der verschiedensten Brausegranulate und von Brausetabletten, die aus diesen Brausegranulaten herstellbar sind, verwendet werden, z.B.:

- Granulate mit pharmazeutischen Wirkstoffen, die mit den sauren Brausekomponenten oder den alkalischen Brausekomponenten reagieren.
- Granulate mit pharmazeutischen Wirkstoffen, die mit den eingesetzten Brausekomponenten nicht reagieren, aber gemeinsam mit der Brausebasis granuliert werden,
- Basisbrausegranulate, die nach der Granulation mit für Brausetabletten geeigneten pharmazeutischen Wirkstoffen und gegebenenfalls Hilfsstoffen, Neutralstoffen und Aromen vermischt werden. Beispiele für geeignete Gruppen von Wirkstoffen sind: Analgetika, Antipyretika, Antihistaminika, Antiallergika, Antibiotika, Antidiabetika, Onkolytika, Expektorantien, Elektrolytpräparate, Laxantien,

- 10 -

Vitamine, Phytopharmaka, Herz/Kreislaufmittel, Antidiarrhoemittel, Diuretika und durchblutungsfördernde Mittel.

In einer weiteren Ausführungsform wurde nun heraus gefunden, dass durch eine
5 zusätzliche, nicht reaktionsbedingte Erhöhung des Kohlendioxid-Partialdrucks im Reaktionsbehälter zumindest ein Teil der an den Brausekristallen nach Vakuumtrocknung immer noch anhaftenden Restfeuchte "inaktiviert" und somit das Brausesystem lagerstabiler gemacht werden kann. Üblicherweise liegt der Restfeuchtegehalt, je nach Brausesystem, in einem Bereich von 0,01 bis 1
10 Gew.%, insbesondere in einem Bereich von ca. 0,1 bis 0,8 Gew.%.

Bei besonders reaktiven Systemen erwies sich die zusätzliche Einleitung von Kohlendioxid als vorteilhaft, um den Prozess der reaktiven Granulierung noch besser steuerbar zu machen. Überraschenderweise zeigte sich dabei, dass dies gleichzei-
15 tig zu einer Stabilisierung des Granulates im Sinne einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber der verbliebenen Restfeuchte führte, was sich mit speziellen eigenen Messgeräten anhand der Kohlendioxid-Freisetzung aus dem fertigen Produkt überprüfen ließ. Diese Erkenntnis wird in einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens durch die zusätzliche Einleitung von Kohlen-
20 dioxid im Pendelprozess und/oder bei der anschließenden Endtrocknung genutzt.

Der erwähnte vorteilhafte Effekt wird dadurch erreicht, dass man nach Anlegen eines Vakuums im Zuge der Reaktionsgranulierung von Brausesystemen, wie beispielsweise bei der erfindungsgemäßen zyklischen Reaktionsgranulierung unter
25 Pendelvakuum, vor allem aber im Verlauf der Endtrocknung von solcherart hergestellten Brausesystemen, zusätzliches Kohlensäuregas aus einer externen Quelle in den Reaktionsbehälter unter Rühren einströmen lässt. Auf diese Weise kann bei der Reaktionsgranulierung während des Ablaufs der Zyklen und beim Endtrocknen der Systeme der erhöhte Kohlendioxid-Partialdruck zu einer weiteren Reduktion
30 der Reaktion führen, sodass - bedingt durch das Einströmen des Kohlendioxids bei der Reaktionsgranulierung - die Zyklenanzahl typischerweise zu erhöhen ist

- 11 -

und gegebenenfalls bis zu zehnmal mehr Zyklen ablaufen als bei Reaktionsführung ohne externe Kohlendioxidzufuhr.

Durch speziell dafür entwickelte Messgeräte aus eigenem Hause, mit deren Hilfe
5 winzigste Gasmengen in der Größenordnung von Mikrolitern exakt gemessen und dokumentiert werden können, gelingt es, Brausesysteme unabhängig von der Art ihrer Herstellung auf ihre Reaktivität durch die Restfeuchte zu analysieren. Anhand solcher Messungen kann der Nachweis geführt werden, dass die Anwendung der zusätzlichen Kohlendioxid-Partialdruckerhöhung tatsächlich zu einer sig-
10 nifikant verbesserten Stabilität der Brausesysteme führt.

In einer weiteren Ausführungsform wird - entweder zusätzlich oder erstmalig - nach Beendigung der Reaktionsgranulierung durch wiederholte Implosion von Kohlendioxidgas in den Reaktionsbehälter der im Behälter vorherrschende Kohlen-
15 dioxid-Partialdruck erhöht. Durch diese Maßnahme gelingt es, die Brausepartikel so stark mit Kohlendioxid zu umhüllen bzw. zu sättigen, dass selbst bei längerer Lagerung des Brausegranulates offenbar eine Kohlendioxid-Mikroatmosphäre bestehen bleibt, die eine Weiterreaktion der sauren und alkalischen Komponenten miteinander wirkungsvoll hemmt oder unterbindet.

20

Es ist bekannt, dass zahlreiche pharmazeutische Wirkstoffe wie z.B. Acetylsalicylsäure oder Acetylcystein sehr empfindlich auf Restfeuchtegehalte in Brauseformulierungen reagieren, weil beispielsweise bei Acetylsalicylsäure durch Verseifung freie Essigsäure entsteht, die ihrerseits wieder eine sekundäre Kettenreakti-
25 on auslösen kann. Gerade solche Sekundärreaktionen können nun aber dank der erfindungsgemäßen Maßnahme der Stabilitätsverbesserung durch Kohlendioxid-Partialdruckerhöhung deutlich reduziert werden. Es ist ein weiterer Vorteil dieser Maßnahme, dass sie nicht nur auf eine spezielle Art der Brauseherstellung, wie beispielsweise die Reaktionsgranulierung nach dem erfindungsgemäßen Pendel-
30 vakuumverfahren, sondern ganz allgemein auf beliebige partikuläre Brausesysteme wie Brausepulver und Brausegranulate, unabhängig von der Art ihrer Herstellung, anwendbar ist.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele weiter erläutert.

Beispiel 1: Reaktive Granulierung ohne Zusatz von Granulierflüssigkeit

5

In einen beheizbaren Vakuumgranulator wird wasserfreies Natriumhydrogencarbonat und Zitronensäuremonohydrat in einem dem gewünschten pH-Wert entsprechenden Verhältnis beladen und 5 min bis zur Homogenität vermischt.

10 Bei ansteigender Temperatur wird die Reaktion durch das aus dem Zitronensäuremonohydrat freigesetzte Wasser gestartet. Für die Reaktion wird ein Pendelvakuum mit 2 vorgewählten Vakuumwerten, z.B. 550 und 900 mbar, gewählt, wobei auf 550 mbar evakuiert wird und das Ventil zur Vakuumpumpe geschlossen wird. Durch die Reaktion kommt es zu einem Druckanstieg bis 900 mbar. Bei diesem Wert wird das Ventil wieder geöffnet, der Kessel erneut auf 550 mbar evakuiert und dieser Vorgang mehrfach wiederholt. Nach einer Reaktionsdauer von 20 bis 40 min oder nach Erreichen einer Temperatur von 40 bis 60 °C wird das Pendelvakuum weggeschaltet und das Granulat mit voller Pumpenleistung vakuumgetrocknet.

20

Beispiel 2: Reaktive Granulierung mit Zusatz von Granulierflüssigkeit (Wasser)

Herstellung eines Brausegranulates, das für verschiedenste pharmazeutische Wirkstoffe und/oder Wirkstoffkombinationen, u.a. Vitamine und Spurenelemente, eingesetzt werden kann, wobei das auf die gewünschte Korngröße zerkleinerte Brausegranulat mit den entsprechenden Wirkstoffen sowie Süßstoffen und gegebenenfalls Aromen sowie Füllstoffen gemischt wird. Das Granulat kann entweder in Sachets abgefüllt werden oder bei Bedarf mit Schmiermittel versetzt und zu Tabletten verpresst werden.

30

Ein Vakuumgranulator mit beheizbarem Mantel wird beladen mit 31,76 Gew. Teilen Zitronensäure, die unter Rühren auf 50 °C aufgeheizt wird. Bei Erreichen der

- 13 -

Temperatur werden 0,16 Gew. Teile Wasser unter Rühren zugefügt und 5 min verteilt. Anschließend werden 12,3 Gew. Teile Natriumhydrogencarbonat zugegeben, der Rührer und das Pendelvakuum für die Reaktionssteuerung eingeschaltet mit dem vorgegebenen ersten Vakuumwert = 450 mbar, zweiten Vakuumwert = 850 mbar und der Anzahl von 4 Zyklen ("Pendel") innerhalb von maximal 4 min.

Nach Ende des 4. Zyklus (Pendels), z.B. nach 3 ½ min, spätestens jedoch nach Ablauf von 4 min und unabhängig davon, ob in dieser Zeit tatsächlich 4 Zyklen erreicht wurden, wird das Programm abgeschaltet und volles Vakuum zum Trocknen des Granulates angelegt. Das getrocknete Granulat wird auf die gewünschte Korngröße gesiebt und kann je nach Bedarf als Basisbrausegranulat verwendet werden.

Für den vollautomatischen Betrieb können die ermittelten Kenndaten für das Produkt, d.h. Vakuumbereich, erster und zweiter Vakuumwert, Druckdifferenz, Anzahl der Zyklen und Dauer des Pendelvakuums, eingestellt werden, wodurch das Verfahren schrittweise nach dem jeweiligen Erreichen der eingestellten Werte ablaufen kann.

20 Beispiel 3 Magnesiumbrausegranulat

In einem Vakuumgranulator mit beheizbarem Mantel werden eingebracht: 31,4 Gew. Teile Zitronensäure, 5,9 Gew. Teile Magnesiumcarbonat sowie gegebenenfalls Süßstoffe. Unter Rühren wird auf 50 °C aufgeheizt. Anschließend werden 0,9 Gew. Teile Wasser unter Rühren zugegeben und das Programm eingeschaltet. Die Reaktion verläuft mit Pendelvakuum bei den vorgegebenen Werten zwischen 500 und 900 mbar mit 5 Zyklen in maximal 9 min ab.

Je nach Reaktivität der Säure und des Carbonats wird entweder nach dem 5. Zyklus oder nach der maximalen vorgegebenen Zeit von 9 min, je nachdem, welches der beiden festgelegten Maxima zuerst erreicht wird, das Pendelvakuum abgeschaltet.

- 14 -

Danach werden 4,4 Gew. Teile Kaliumhydrogencarbonat, 3,0 Gew. Teile Magnesiumoxyd sowie 1,0 Gew. Teile Zitronensäure zugemischt und die Mischung wird mit 0,55 Gew. Teilen einer Zitronenlösung in 50 %igem Ethanol unter Rühren
5 versetzt. Die Reaktion verläuft unter einem zweiten, vorgegebenen Pendelvakuum zwischen 450 und 750 mbar mit 2 Zyklen in maximal 5 min. Nach dem 2. Zyklus oder nach 5 min wird das Pendelvakuum abgeschaltet, und das Produkt unter langsamem Rühren mit Voll-Vakuum getrocknet. Nach dem Sieben auf die gewünschte Körnung kann zu dem erhaltenen Granulat Aroma zugemischt werden
10 und das Granulat entweder in Sachets abgefüllt oder zu Tabletten verpresst werden.

Beispiel 4:

15 Es wurde das Verfahren nach der EP-B-0 076 340 (Stand der Technik) mit dem erfindungsgemäßen Verfahren verglichen.

a) Verfahren nach der EP-B-0 076 340 (Vergleichsversuch)

20 In einem Vakuumgranulator wurden Zitronensäure, Ascorbinsäure und Süßstoffe auf 50°C aufgeheizt. Dann wurde Natriumhydrogencarbonat zugemischt und auf 10 mbar evakuiert. Nun wurden 21 ml Wasser zugegeben und die Reaktion gestartet. Der Druck stieg in 30 sec auf 1 bar an, wobei das Granulat sehr plastisch wurde und am Rührer anklebte, wodurch es fast zu einer Blockade des Rührers
25 kam.

Danach wurde das Produkt mittels Vakuums bis auf 20 mbar in 15 min getrocknet. Nach einer weiteren Zugabe von 21 ml Wasser wurde die Reaktion erneut gestartet und der Druck stieg in 45 sec auf 1 bar an, wobei das Granulat sehr
30 plastisch wurde und sich teils große kugelförmige Agglomerate bildeten. Es erfolgte eine Zugabe von Natriumcarbonat und anschließende Trocknung, wobei

- 15 -

das Produkt nur langsam trocknete und in 25 min nur 17 mbar erreicht werden konnten.

b) Verfahren nach der Erfindung

5

Im gleichen Vakuumgranulator wurden Zitronensäure, Ascorbinsäure und Süßstoffe auf 50°C aufgeheizt. Danach wurden Natriumhydrogencarbonat zuge-
mischt und 21 ml Wasser zugegeben. Nun wurde ein Pendelvakuum eingeschalt-
et, festgelegt zwischen einem ersten Vakuumwert von 500 mbar und einem
10 zweiten Vakuumwert von 900 mbar. Es wurden 3 Zyklen in 65 sec durchgeführt.
Die Masse war leicht schollig, nur etwas plastisch und konnte vom Rührer gut
durchgemischt werden, ohne dass es zu einer Blockierung oder Knollenbildung
kam. Danach erfolgte die Zugabe von Natriumcarbonat und anschließende Trock-
nung, bei der 15 mbar in 17 min erreicht wurden.

15

Ergebnis:

Das erfindungsgemäße Verfahren ist wesentlich kürzer, und die Granulation er-
folgt deutlich kontrollierter und gleichförmiger (eine Überreaktion wird verhindert).
20 Nach dem Verfahren der EP-B-O 076 340 ist ein zusätzlicher Verfahrensschritt
mit Trocknung, nochmaliger Flüssigkeitszugabe und erneuter vollständiger Durch-
führung der Reaktion notwendig, um ein dem erfindungsgemäßen Verfahren
gleichwertiges, d.h. stabiles, Produkt zu erhalten. Durch den zusätzlichen Verfah-
rensschritt einer zweiten Granulierung mit Trocknung dauert das Verfahren nach
25 dem Stand der Technik wesentlich länger und die kritisch ablaufende Granulati-
onsreaktion muss ein zweites Mal durchgeführt werden, wobei durch die Bildung
von teils großen kugelförmigen Agglomeraten eine uneinheitliche Granulatstruktur
entsteht.

Beispiel 5 Kohlendioxid-Partialdruckerhöhung

Dieses Beispiel wurde entsprechend Beispiel 4 b) durchgeführt, jedoch mit Kohlendioxid-Partialdruckerhöhung, wie nachfolgend beschrieben.

5

In einem Vakuumgranulator wurden Zitronensäure, Ascorbinsäure, Süßstoffe und Natriumhydrogencarbonat so lange mit Pendelvakuum unter Einsaugen von Kohlendioxid während der Zyklen aufgeheizt, bis 50° C erreicht wurden, wobei bei jedem Zyklus auf 200 mbar evakuiert wurde und anschließend ein
10 Druckanstieg auf 800 mbar erfolgte. Nach Zugabe von 21 ml Wasser wurden weitere 10 Zyklen unter Einströmen von Kohlendioxid durchgeführt. Nach Zugabe von Natriumcarbonat wurde das Granulat mittels Vakuum getrocknet, wobei bei der Endtrocknung weitere 20 Zyklen unter Einströmen von Kohlendioxid durchgeführt wurden. Dieses Granulat zeigte bei der Überprüfung der
15 Lagerstabilität nach einer Woche um 30% verbesserte Werte gegenüber der nach Beispiel 4 b) hergestellten Kontrollprobe.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Brausegranulaten, bei dem als reaktive Bestandteile zumindest eine saure Brausekomponente und zumindest eine
5 CO₂-abspaltende alkalische Brausekomponente sowie gegebenenfalls eine Granulierflüssigkeit in einen evakuierbaren Behälter geladen und unter Rühren im Vakuum miteinander zur Reaktion gebracht werden, wobei der Behälter nach Beladung mit den reaktiven Bestandteilen bis zu einem ersten Vakuumwert evakuiert wird, worauf - nach reaktionsbedingter Gasentwicklung und Druckanstieg bis zu einem zweiten Vakuumwert - das entstandene
10 Brausegranulat unter Vakuum getrocknet wird,
dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in einem Vakuumbereich von 200 bis 900 mbar durchgeführt und die Evakuierung des Behälters auf den ersten Vakuumwert nach erfolgter Gasentwicklung wiederholt, gegebenenfalls mehrfach wiederholt, wird und die ohne Zwischentrocknung in Zyklen ablaufende Reaktion anschließend durch Trocknen des entstandenen Brausegranulats unter Vakuum gestoppt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als erster Vakuumwert ein Wert im Bereich von 200 bis 700 mbar, insbesondere von
20 300 bis 600 mbar, vorgegeben wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Druckdifferenz zwischen erstem und zweitem Vakuumwert ein Wert von
25 200 bis 700 mbar, vorzugsweise von 300 bis 500 mbar vorgegeben wird und der zweite Vakuumwert höchstens 900 mbar beträgt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der erste Vakuumwert und/oder der zweite Vakuumwert von Zyklus
30 zu Zyklus variiert werden.

- 18 -

5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Druckdifferenz von Zyklus zu Zyklus variiert wird.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass für die Reaktionsgranulierung eine maximale Anzahl von Zyklen und/oder eine maximale Reaktionsdauer im Voraus festgelegt und die Reaktion nach Erreichen eines der beiden Maxima gestoppt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass eine Zyklenzahl von 2 bis 100 festgelegt wird.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass ein Zyklus 30 bis 240 Sec dauert.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass für die Reaktionsgranulierung eine Reaktionsdauer von 1 bis 40 min, insbesondere von 1 bis 15 min, festgelegt wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionsgranulierung bei einer Temperatur von 20 bis 80 °C, vorzugsweise von 40 bis 60 °C, durchgeführt wird.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest einer der reaktiven Brausebestandteile oder die Mischung der reaktiven Brausebestandteile mit einer Granulierflüssigkeit versetzt wird, die vor oder während dem ersten Evakuierungsschritt in den Behälter eingebracht, insbesondere eingesaugt, wird.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest ein reaktiver Brausebestandteil als Hydrat vorliegt.

- 19 -

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass als saure Brausekomponenten essbare organischen Säuren und/oder deren Salze, und als alkalische Brausekomponenten Carbonate und/oder Hydrogencarbonate und/oder Magnesiumoxid eingesetzt werden.

5

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Brausegranulat nach dem Trocknungsschritt mit zumindest einem pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls Hilfsstoffen, Neutralstoffen, Süßstoffen und/oder Aromen vermischt wird.

10

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Brausegranulat mit zumindest einem Wirkstoff aus der Gruppe der Analgetika, Antipyretika, Antihistaminika, Antiallergika, Antibiotika, Antidiabetika, Onkolytika, Expektorantien, Elektrolyte, Laxantien, Vitamine, Phytopharmaka, Herz/Kreislaufmittel, Antidiarrhoemittel, Diuretika und durchblutungsfördernden Mitteln vermischt wird.

15

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass während der Reaktionszyklen Kohlendioxid eingeleitet wird.

20

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass nach erfolgter Trocknung Kohlendioxid in den Behälter eingesaugt und das Brausegranulat, vorzugsweise unter Rühren, mit Kohlendioxid behandelt wird.

25

18. Verfahren zur Stabilisierung von Restfeuchtigkeit enthaltenden Brausepartikeln, dadurch gekennzeichnet dass die Brausepartikel im Zuge ihrer Herstellung oder danach mit Kohlendioxid behandelt werden.

30

19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung der Brausepartikel in einem geschlossenen Behälter in einer Kohlendioxid-angereicherten Atmosphäre, vorzugsweise unter Rühren, erfolgt.

- 20 -

20. Brausepartikel, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einer mit gasförmigem Kohlendioxid angereicherten Form vorliegen.
- 5 21. Brausepartikel nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Restfeuchtegehalt von 0,01 bis 1 Gew.%, insbesondere von 0,1 bis 0,8 Gew.%, aufweisen und vorzugsweise als Brausegranulat oder Brausepulver vorliegen.
- 10 22. Brausepartikel nach einem der Ansprüche 20 bis 21, erhältlich in einem Verfahren gemäss einem der Ansprüche 16 bis 19.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intel ional Application No
PCT/EP2004/008879

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/00 A23L2/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 037 675 A (GENERAL FOODS CORPORATION) 14 October 1981 (1981-10-14) page 15, line 22 - line 29 page 16, line 26 - line 35; examples 9,11	20,21
A	EP 0 076 340 A (GERGELY, GERHARD, DR) 13 April 1983 (1983-04-13) cited in the application claim 1; examples 1,7	1-22
A	US 4 678 661 A (GERGELY ET AL) 7 July 1987 (1987-07-07) cited in the application claim 1; example 1	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 April 2005

Date of mailing of the international search report

15/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cubas Alcaraz, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern

al Application No

PCT/EP2004/008879

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0037675	A	14-10-1981	AT	14825 T		15-08-1985
			CA	1182326 A1		12-02-1985
			DE	3171771 D1		19-09-1985
			EP	0037675 A2		14-10-1981
			ES	8404833 A1		01-09-1984
<hr/>						
EP 0076340	A	13-04-1983	EP	0076340 A1		13-04-1983
			DE	3165572 D1		20-09-1984
<hr/>						
US 4678661	A	07-07-1987	AT	381451 A		27-10-1986
			AT	345083 A		15-03-1986
			CH	662926 A5		13-11-1987
			DE	3434774 A1		02-05-1985
			ES	8603552 A1		16-04-1986
			FR	2552308 A1		29-03-1985
			GB	2148117 A ,B		30-05-1985
			IT	1178516 B		09-09-1987
			JP	1855300 C		07-07-1994
			JP	60092378 A		23-05-1985
			JP	5062157 B		07-09-1993
			SE	462014 B		30-04-1990
			SE	8404841 A		29-03-1985
<hr/>						

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/008879

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/00 A23L2/40

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K A23L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EP0-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 037 675 A (GENERAL FOODS CORPORATION) 14. Oktober 1981 (1981-10-14) Seite 15, Zeile 22 - Zeile 29 Seite 16, Zeile 26 - Zeile 35; Beispiele 9,11	20,21
A	EP 0 076 340 A (GERGELY, GERHARD, DR) 13. April 1983 (1983-04-13) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1; Beispiele 1,7	1-22
A	US 4 678 661 A (GERGELY ET AL) 7. Juli 1987 (1987-07-07) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1; Beispiel 1	1-22

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. April 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

15/04/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cubas Alcaraz, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern:

les Aktenzeichen

PCT/EP2004/008879

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0037675	A	14-10-1981	AT	14825 T	15-08-1985
			CA	1182326 A1	12-02-1985
			DE	3171771 D1	19-09-1985
			EP	0037675 A2	14-10-1981
			ES	8404833 A1	01-09-1984
<hr/>					
EP 0076340	A	13-04-1983	EP	0076340 A1	13-04-1983
			DE	3165572 D1	20-09-1984
<hr/>					
US 4678661	A	07-07-1987	AT	381451 A	27-10-1986
			AT	345083 A	15-03-1986
			CH	662926 A5	13-11-1987
			DE	3434774 A1	02-05-1985
			ES	8603552 A1	16-04-1986
			FR	2552308 A1	29-03-1985
			GB	2148117 A ,B	30-05-1985
			IT	1178516 B	09-09-1987
			JP	1855300 C	07-07-1994
			JP	60092378 A	23-05-1985
			JP	5062157 B	07-09-1993
			SE	462014 B	30-04-1990
			SE	8404841 A	29-03-1985
<hr/>					